

VU Research Portal

Identifying molecular classifiers and therapeutic targets for poor-prognosis cancers

Iskit, S.

2018

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Iskit, S. (2018). *Identifying molecular classifiers and therapeutic targets for poor-prognosis cancers*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Samenvatting

Kanker is een abnormale groei in een deel van het lichaam die wordt veroorzaakt door ongecontroleerde deling van cellen. In principe kunnen tumoren operatief worden verwijderd, zodat ze geen gezondheidsrisico meer vormen voor de patiënten. Er zijn echter veel gevallen waarin tumoren vanwege hun locatie of vanwege de lichamelijke conditie van de patiënt niet-operabel zijn. Dergelijke tumoren, en niet-solides tumoren van bloed en het lymfatische systeem, moeten met medicijnen bestreden worden. Bovendien bestaat er nog steeds een kans dat tijdens een chirurgische ingreep niet alle kankercellen verwijderd worden met de mogelijkheid dat deze cellen zich later opnieuw tot tumoren kunnen ontwikkelen. Daarom - zelfs wanneer een operatie mogelijk is - ontvangen patiënten vaak aanvullende therapie om de achterblijvende tumorcellen te bestrijden. De meeste kankerpatiënten ondergaan systemische chemotherapie, die verschillende ernstige bijwerkingen heeft. Als een alternatief voor chemotherapie zijn er verschillende, minder invasieve, gerichte therapieën ontwikkeld. Het remmen van een specifiek molecuul of een specifieke signalerende cascade is het werkingsmechanisme van deze therapie. Helaas garanderen dergelijke medicamenteuze behandelingen geen definitieve genezing vanwege geneesmiddelenresistentie. Deze resistentie wordt veroorzaakt door tumorheterogeniteit, secundaire mutaties, parallelle route-activering of verschillende feedbackmechanismen en is deze resistentie feitelijk een belangrijke factor bij terugkomst van vele maligniteiten. Een deel van een tumor die als gevolg van intrinsieke of verworven resistentie op de behandeling(en) niet reageert, blijft groeien en kan uiteindelijk een secundaire tumor vormen. Tegenwoordig komt dit fenomeen zo vaak voor dat de meeste therapieën zijn ontworpen als gecombineerde behandelingen met twee of meer geneesmiddelen.

Geneesmiddelenresistentie is een belangrijke, maar niet de enige reden voor de terugkomst van een tumor. Metastasering is een andere belangrijke oorzaak en ook een van de belangrijke kenmerken van kanker. Terugkerende tumoren verschijnen vaak op een andere plaats in het lichaam dan de initiële tumor. Ze worden gevormd door cellen die aan gelokaliseerde behandelingen zoals een operatie of bestralingstherapie zijn ontsnapt. Metastasering is een zeer complex proces en wordt ondanks uitgebreid onderzoek nog steeds slecht begrepen. In dit proefschrift hebben we ons gericht op deze twee verschillende aspecten die leiden tot fatale progressie van kanker.

In **Hoofdstuk 1** geven we een korte introductie in gerichte therapieën en benaderingen die resistentie tegen geneesmiddelen proberen te omzeilen. Daarnaast beschrijven we het dynamische proces van metastasering en de rol van onderzoek naar metastasering om kanker beter te begrijpen.

Hoofdstuk 2 van dit proefschrift richt zich op het vinden van een effectieve gerichte combinatietherapie voor triple-negatieve borstkanker (TNBC). TNBC is een subtype van borstkanker die momenteel alleen met chirurgie, chemotherapie, radiotherapie of combinaties hiervan wordt behandeld. We hebben getest wat het effect is van nieuwe doelgerichte therapieën op TNBC en we vinden dat de combinatie van EGFR- en ROCK-remmers de ongecontroleerde groei van TNBC-cellen remt en uiteindelijk tot de dood van TNBC-cellen leidt.

Het is van cruciaal belang om het onderliggende mechanisme van de reactie op geneesmiddelen te begrijpen om effectievere benaderingen te ontwikkelen. Daarom probeerden we in **Hoofdstuk 3** te verklaren waarom de gecombineerde remming van EGFR en ROCK tot de dood van TNBC-cellen leidt. We vinden dat deze combinatie van remmers gelijktijdig leidt tot de inductie van autofagie en de remming van rpS6, een molecuul cruciaal voor verschillende cellulaire processen.

In **Hoofdstuk 4** en **Hoofdstuk 5** bestuderen we de rol van de transcriptiefactor Fra-1 in het proces van metastasering. Aan de hand van experimentele metastase modellen stellen we de belangrijke rol van Fra-1 in *in vivo* groei van colon- en blaaskankercellijnen vast. Bovendien laten we zien dat Fra-1 op zichzelf een voorspellende waarde heeft bij blaaskanker, terwijl bij dikke darmkanker de Fra-1-gereguleerde genen prognostische waarde hebben om patiënten op basis van hun genexpressieprofielen te stratificeren.

Concluderend, in dit proefschrift beschrijven we een nieuwe effectieve gerichte therapie voor TNBC en laten we zien dat Fra-1 een essentiële rol heeft zowel in de regulatie van metastasering als in de prognose van de ziekte.